ChinaXiv合作期刊

综述

脑出血后血脑屏障损伤机制的研究进展

王 哲,王彦凯,冯 伟,张剑伟
中国人民解放军第五三七医院,陕西 宝鸡 721006

摘要:多种病因能诱发ICH,如高血压、阿兹海默病、血管畸形和凝血病。ICH后继发性血脑屏障损伤机制研究分别在分子及细胞信号领域上已取得了长足进展,而血液成分中的凝血酶、血红蛋白、铁和继发性炎症反应在ICH诱导的继发性血脑屏障功能紊乱中都发挥了极其重要的作用。所以如何深入理解ICH后继发性血脑屏障功能紊乱的内在机理,对于我们进一步研究脑出血性脑卒中发病机制来说尤为关键。
关键词:内皮组织;脑出血;血红蛋白;血脑屏障

Research progress on the blood-brain barrier dysfunction after intracerebral hemorrhage

WANG Zhe, WANG Yankai, FENG Wei, ZHANG Jianwei
Department of General Surgery, the People's Liberation Army 537 Hospital, Baoji 721006, China

Abstract: This paper summarized the main research progress which was relevant to the potential mechanisms of secondary blood-brain barrier (BBB) dysfunction in adults' intracerebral hemorrhage (ICH). ICH correlated with many causes, illustrating with examples, cerebral vascular malformations, coagulopathies, high blood pressure and Alzheimer's disease. Remarkable achievement of the cell and molecular signal level has been obtained on the etiologies of BBB dysfunction after ICH. Hemoglobin, thrombin, iron of blood compositions and the inflammatory reaction to them have a big impact on BBB dysfunction after ICH. Knowing the mechanisms underlying the secondary BBB dysfunction after ICH is significant for studying the pathogenesis of cerebral hemorrhagic stroke.
Key words: endothelial tissue; intracerebral hemorrhage; hemoglobin; blood-brain barrier

chinaXiv:201712.00486v1

据统计美国每年就约有80万的脑卒中患者,虽然缺血性脑卒中患者所占比例超过80%,但成人脑出血(ICH)患者也占了其中10%~15%,而亚洲ICH病例数占脑卒中患者总人数的比例更高[1]。较缺血性脑卒中相比,ICH有着更高的发病率和死亡率[1],且缺血性脑卒中的部分治疗措施也能诱导ICH的发生,比如心脑血管相关疾病的抗凝药治疗手段[2]。尽管目前ICH的相关临床试验已取得了部分进展[3],但ICH后脑损伤的内在机制仍未被深入研究。据有关证据表明,血脑屏障中内皮血管破坏是ICH后继发性血脑屏障功能紊乱的原因之一[4],如脑水肿和白细胞外渗。

本文主要回顾了目前关于成人ICH后继发性血脑屏障功能紊乱的主流研究。在这篇文章中,继发性血脑屏障功能紊乱主要是ICH后血脑屏障的功能变化,特别是其中的有害变化,如脑水肿可导致脑疝甚至脑死亡;但也应注意到有些功能变化是有益的,如外渗的巨噬细胞有益于血肿消融。而血脑屏障功能跟血肿体积是有密切联系的,如血肿偏小,则预示功能变化结果偏有益,如血肿较大,则预示功能变化结果偏有害[5]。

1 ICH病因及继发性血脑屏障功能紊乱

高血压是成人ICH中最常见的病因,占全部ICH患者的2/3左右。当然ICH也跟淀粉样脑血管病、脑肿瘤和各种脑血管畸形疾病有关[6]。而抗凝血剂也逐渐成为ICH病因之一,大约占ICH全部病因的20%[2]。

早期脑出血可能导致直接性脑损伤甚至脑死亡,主要因为血肿能导致颅压急剧升高,形成脑疝占位,进而造成脑组织压迫受损。但跟缺血性脑卒中情况类似,ICH也会产生继发性脑损伤[4]。对于动物ICH模型而言,通常情况下是通过直接颅内注射自体血液或胶原酶的方式制造模型。注射胶原酶方式主要是通过降解基膜进而破坏血管,最终形成持续性出血,而注射自体血液方式则可能发生延迟性血脑屏障渗透性升高的情况。Yang等[7]发现大鼠ICH模型在ICH后4 h内都未出现血脑屏障破坏情况,却在ICH后12~48 h间延迟出现。Wagner等[8]也发现,家猪ICH模型在ICH后1~8 h

收稿日期:2016-03-01
基金项目:国家重点基础研究发展计划(2014CB541600)
作者简介:王 哲,E-mail: ualis@icloud.com
通信作者:张剑伟,E-mail: 280154914@qq.com

ChinaXiv合作期刊

间并未出现血脑屏障破坏情况，却直到ICH后24 h才延迟出现。而对于注射胶原酶方式而言，注射胶原酶后30 min内都会发生血管持续性破坏出血情况，但从ICH后5 h~7 d，血脑屏障高渗透性状态会停留在一个相对较低的水平[9]，而对ICH动物模型而言，血脑屏障高渗透性状态能促进其脑水肿形成及炎症细胞外渗过程，但对于人类ICH疾病来说，急性和延迟性血管破坏这两种情况均同时存在。如前所述，有些患者在ICH后前24 h都存在持续性脑出血情况[10]，但更多患者却会出现延迟性血管破坏情况[11]，这与注射自体血动物ICH模型情况是极为类似的，而且人类ICH后继发性血脑屏障破坏过程也同脑水肿形成过程和白细胞外渗过程这两者有着极为紧密的联系[4]。总之，ICH后继发性血脑屏障具体损伤很难被准确评估，而其主要危害在于，首先它能有利于血管源性脑水肿的形成过程，也促进白细胞迁移入脑组织进而参与相关神经炎症反应，且难以阻止一些有害分子渗透进入脑组织中，如凝血酶原可转换为凝血酶，进而参与脑损伤过程。

2 ICH后继发性血脑屏障功能紊乱机制

血脑屏障主要由脑内皮细胞和其中的紧密连接构成。对于血脑屏障而言，较紧的屏障密封程度和较低的转胞吞水平降低了大多数物质通过血脑屏障的能力，所以除了亲脂性物质和载体转运物质以外，正常条件下的血脑屏障通透性非常低。有证据表明，血管前细胞周细胞的自身功能和内皮细胞同胞外间质的相互作用，这两大因素对血脑屏障通透功能有着极为关键的调控作用[12]。

在某些病理条件下，如ICH后白细胞也能通过血脑屏障，并迁移进入脑组织中[13]。总体而言，血脑屏障通透性增加的主要方式为两种，一是细胞旁路方式，即改变紧密连接功能，二是跨细胞方式，即转胞吞作用。而ICH后血脑屏障通透性增加方式主要为两种，一是直接通过内皮细胞调控实现，二是通过其他类型细胞或细胞外基质间接调控内皮细胞实现。

ICH后血脑屏障通透性也会出现延迟性增高的情况[8]，而其增高主要通过两种方式，一是通过血液自身成分直接调控，二是通过血液成分的反应间接调控，如炎症反应。据文献报道，这有可能是ICH后继发性脑缺血症状所引起的，而血肿占位也会带来其他脑损伤，如持续性颅内压升高和脑血流量减少[14]，但对于ICH后继发性脑缺血损害具体作用而言却说法不一[4]。大量动物ICH模型和人体实验研究发现血肿周围血流量并没有明显减少，连缺血性脑卒中的基本损伤程度也未达到，故有学者推测脑血流量减少更可能是脑损伤的结果而不是原因，即脑组织氧耗降低和脑水肿加重可能会导致脑血流量减少[15]。

3 ICH中血液成分和继发性血脑屏障功能紊乱的关系

3.1 凝血酶

在ICH后凝血过程中，血浆凝血酶原可转变为凝血酶，而颅内注射凝血酶可促进血脑屏障分解[16]。通常凝血酶主要作用于蛋白酶激活受体（PARs）[17]，而前者主要通过两种方式破坏血脑屏障，即PARs介导[18]和磷酸化Src激酶[16]，如PAR-1抗体能减轻脑室内出血所致的血脑屏障损伤。有证据显示凝血酶会激活白细胞和小胶质细胞渗入脑组织[19]，且炎症反应也能诱发血脑屏障破坏，故总体上而言，凝血酶能通过直接和间接两种作用方式对血脑屏障功能进行调节。

3.2 纤维蛋白

纤维蛋白也是能引起ICH后血脑屏障破坏及继发脑损伤的物质之一。当出现持续性出血或继发性血脑屏障破坏时，纤维蛋白原会进入脑内转换成纤维蛋白形式。在多发性硬化症疾病中，有证据表明血管外纤维蛋白对神经性炎症反应和小胶质细胞激活有着极其重要的作用[20]。

3.3 红细胞

红细胞是ICH后早期血肿中重要组成部分，并且它已被广泛研究[4]。颅内血肿中红细胞分解过程常伴随着血红蛋白的释放，而血红蛋白可在一系列降解过程后释放其蛋白内铁离子[4]，且当颅内注射红细胞后，血红蛋白和铁离子最终能引起血脑屏障的分解[21]。

虽然其他红细胞成分也可能参与ICH后继发性脑损伤过程[22]，但ICH后继发性血脑屏障通透性增高，主要还是以血红蛋白及其降解产物为主要诱因。针对以上机制研发的药物，如铁螯合剂去铁胺[23]就能有效减轻ICH后继发性脑损伤程度。而且不仅血红蛋白及其降解产物可能参与血脑屏障功能紊乱过程[21]，同样有证据表明非结合胆红素中的胆绿素代谢物也能诱导脑水肿形成和炎症反应发生，进而导致血脑屏障功能损害[24]。

尽管在各种因素中，铁离子对血脑屏障影响较为显著，但总体而言，血脑屏障功能还是由红细胞裂解过程中的多种因素共同调控。而且我们逐渐认识到，铁离子主要通过促进自由基形成的方式对血脑屏障进行损害[25]。据报道，氧自由基中的超氧化物和氮自由基的过氧亚硝基自由基不仅能诱发内皮细胞损害，还能激活调控血脑屏障通透性的细胞信号途径[26]。

4 ICH中炎症反应和继发性血脑屏障损害的关系

血液成分主要通过血肿周围白细胞侵袭和小胶质细胞激活两种途径来诱发炎症反应，除此之外，细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶（MMPs）的激活也能促进炎症反应的发生[27]。且如前所述，炎症反应能进一步改变血脑屏障功能和其他神经功能表现[13]。另外，血脑

chinaXiv:201712.00486v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00486v1

屏障改变也会反馈调节炎症反应，如白细胞侵袭数量与血管内皮粘附分子表达水平就存在相互调控的关系[13]，而且白细胞侵袭也是ICH后细胞因子和MMPs表达量增高的主要原因[28]。

4.1 中性粒细胞

动物ICH模型中，中性粒细胞是最先渗入血肿周围脑组织的白细胞，血常规中中性粒细胞百分比通常在ICH后4 h开始攀升，48~72 h间达到顶峰[29]。而对ICH患者而言，中性粒细胞主要存在于血肿及脑脊液中[29]。据报道，降低中性粒细胞渗透量能减轻动物模型ICH后继发性脑损伤，如继发性血脑屏障破坏[28]。另外，Toll样4型受体（TLR）对于ICH后中性粒细胞的渗入脑组织过程有着极其关键的促进作用，且TLR4基因敲除小鼠会降低其巨噬细胞渗透量和小胶质细胞激活数量[30]。另据报道，中性粒细胞对于ICH后MMP-9[28]的增加也有促进作用，故它也可能影响其它类型白细胞渗入脑组织。

4.2 单核细胞

研究发现单核细胞也能渗入血肿周围脑组织。如Hammond等[31]发现小鼠ICH后第3天血源性单核细胞表达量明显增加，且持续保持高水平至第7天，他主要检测两种单核细胞类型，即$CCR2^+Ly6C^{hi}$和$CX3CR1^+Ly6C^-$，前者主要针对炎症反应，较后者更易达到高值，而后者则对ICH有治疗作用[31]。所以减少单核细胞渗入量能降低ICH后早期炎症性脑损伤，但单核细胞本身对ICH后组织修复及血肿吞噬也有较明显的促进作用[31]。

4.3 淋巴细胞

相对来说，学者们对于ICH过程中淋巴细胞的关注较上述两者更少。Xue等[32]注意到，在ICH后2~7 d间，CD8a免疫阳性的淋巴细胞会逐渐渗入脑组织中。Peeling等[33]发现免疫抑制剂FK-506（他克莫司）会减少ICH后淋巴细胞的外渗量。Rolland等[34]发现了一种磷酸化神经胺受体类似物芬戈莫德，它也能减少ICH后淋巴细胞外渗量。而且FK-506和芬戈莫德除了能减少淋巴细胞外渗量外，它们都有显著改善神经功能预后的作用。但ICH后淋巴细胞调控血脑屏障功能的具体机制，直到现在仍没有统一的解释。

对于脑缺血和其他神经性疾病如多发性硬化症来说，白细胞迁移入脑组织的相关机制已逐渐被学者们了解，且在白细胞迁移的多个步骤过程中，脑内皮细胞和白细胞的粘附分子发挥了关键性的作用[35]。有文献证明ICH后细胞间粘附因子1（ICAM-1）表达量会显著升高[34]，并且Rolland等[34]发现药物芬戈莫德能拮抗ICAM-1的上调作用，进而阻止继发性淋巴细胞迁移进入脑组织中。另外ICH后血红蛋白分解产物非结合胆红素也能引起ICAM-1的上调，进而发生炎症反应[24]。Ma等[36]发现ICH后另一种粘附分子血管黏附蛋白1（VAP-1）的表达量会升高，并且应用VAP-1抑制剂会促其发生抗炎作用。由此可见，多种粘附分子的调控也是ICH后白细胞渗透入脑组织的必要步骤之一。

4.4 小胶质细胞

据报道，小胶质细胞在ICH后能被快速激活。如应用自体血注射法建立ICH大鼠模型后，在ICH后4 h即能检测到激活小胶质细胞的表达水平升高，并且高水平状态会持续约4周左右[32]。有文献表明抑制小胶质细胞的激活能减轻ICH后继发性脑损伤[27]，但某些情况下激活小胶质细胞也能治疗ICH[27]。其原因可能是，小胶质细胞是血肿消融和组织修复过程中的重要因素，且前者兼有抗炎症反应和促炎症反应的双重作用[29]。故某些治疗ICH方案就是针对性应用小胶质细胞的抗炎症反应，如较M1型（促炎症型）小胶质细胞相比，过氧化物酶体增殖物激活γ型受体（PPAR）激动剂更易促进M2型（噬菌型）小胶质细胞表达水平的升高，并且在ICH动物模型中已证实PPAR-γ激动剂有此作用[37]。

4.5 细胞因子类

细胞因子为炎症反应中一种关键性信号分子。不论动物还是人类，ICH后血肿周围组织都能高表达多种细胞因子[38]，并且其蛋白表达量会出现相应改变。如大鼠脑血肿周围组织的TNFa表达水平在ICH后2~4 h间会显著升高[39]。某些细胞因子增加血脑屏障通透性主要通过两种方式，一种是内皮细胞介导的信号转导方式，另一种则是神经血管单元其他细胞的间接激活方式[14]。如King等[40]发现TNFa受体拮抗剂会降低ICH的血脑屏障高通透性。

而趋化因子主要调控趋化运动，如白细胞迁移。基因研究表明，ICH后血肿周围组织也能高表达一系列趋化因子[38]，如Ma等[36]发现ICH后单核细胞趋化蛋白CCL2表达水平增高。而Yao等[41]通过检测小鼠ICH后CCL2和CCL2受体的基因缺失情况，发现CCL2或CCL2受体缺失会使胶原酶型ICH小鼠模型的血肿体积减小，并减少ICH后早期小胶质细胞的激活和渗透数量，但能增加ICH后晚期小胶质细胞渗透数量，另外这种基因缺失也能减少白细胞外渗量。以上表明，细胞因子家族在ICH后血脑屏障功能损害过程中扮演了关键性角色。

4.6 基质金属蛋白酶类

在神经炎症反应过程中，MMPs通过降解细胞外基质的方式发挥了极为重要的作用。学者们通过细菌胶原酶（MMP类）的脑内注射法，建立动物ICH模型[42]，且能检测出血肿周围组织的多种MMPs表达水平明显上调，如MMP-2，MMP-3，MMP-9和MMP-12[43]。MMPs来源于机体不同部位，如星型胶质细胞能产生MMP-2，

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00486v1

小胶质细胞则产生MMP-3和MMP-12,而神经元细胞能产生MMP-3,但外渗的中性粒细胞却是MMP-9的主要来源之一[43]。而据报道,增加大鼠ICH模型内中性粒细胞的消耗会导致血脑屏障损伤程度减轻,这主要与MMP-9表达水平降低有关[28]。有证据显示,单纯ICH患者的血液、脑脊液和血肿周围组织中MMPs表达量均显著上调[44],而脑淀粉样血管型ICH患者的MMP-2和MMP-9的表达水平也明显升高[45],故由此可见,MMPs在诱发ICH和继发性血脑屏障破坏过程中有着极为特殊的作用。

尽管MMPs主要用于降解细胞外基质,但MMPs也能降低血脑屏障中紧密连接蛋白Occludin和Claudin-5表达量[46]。故MMPs也是通过多种机制调控血脑屏障功能变化,包括内皮基底膜的破坏,细胞外基质的信号增强,白细胞的迁移增多,紧密蛋白的直接作用等。而对于MMPs调控ICH的具体研究而言,主要通过两种评估方式,一种是分别检测患者MMPs表达量和ICH病情预后标志物表达量,进而评估其关联程度,另外一种则是应用MMP抑制剂或基因敲除方法后评估动物模型中的ICH恢复情况,如ICH患者MMP-9表达量与血肿扩张程度、血肿周围组织水肿范围和神经功能恶化情况均有较紧密的联系[44],而Li等[47]证明血浆中MMP-3和MMP-9的表达水平增高是同ICH的不良预后密切相关,但跟脑水肿程度关系不大。另据报道,在动物ICH模型研究中应用MMP抑制剂或基因敲除方法也较为广泛,如应用MMP-12基因敲除方法[48]都能有效减轻ICH后继发性脑损伤,但另一种应用MMP-9基因敲除方法[49]却能加重ICH后脑损伤程度。

5 结语

ICH是一种具有广泛病因和复杂发作机制的疾病,并且根据病因及继发性血脑屏障损伤的程度差异分为各种亚型,故ICH的相关具体治疗也不一而论,如高血压型ICH和淀粉样血管病型ICH的治疗区别。但我们相信,随着ICH后继发性血脑屏障功能损伤研究的逐渐深入,众多学者在分子、细胞和组织信号水平上会取得越来越多的进展,最终为ICH 的临床治疗提供新的角度和方案。

参考文献:

[1] Adeoye O, Broderick JP. Advances in the management of intracerebral hemorrhage[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(11): 593-601.
[2] Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage[J]. Semin Neurol, 2010, 30(5): 565-72.
[3] Xi G, Strahle J, Hua Y, et al. Progress in translational research on intracerebral hemorrhage: is there an end in sight? [J]. Prog Neurobiol, 2014, 115(5): 45-63.
[4] Keep RF, Hua Y, Xi GH. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8): 720-31.
[5] Keep RF, Xi G, Hua Y, et al. The deleterious or beneficial effects of different agents in intracerebral hemorrhage:think big,think small,or is hematoma size important[J]. Stroke, 2005, 36(7): 1594-6.
[6] Xi GH, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 53-63.
[7] Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats[J]. J Neurosurg, 1994, 81 (1): 93-102.
[8] Wagner KR, Xi G, Hua Y, et al. Ultra-early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in a porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood-brain barrier protection[J]. J Neurosurg, 1999, 90(3): 491-8.
[9] Rosenberg GA, Estrada E, Kelley RO, et al. Bacterial collagenase disrupts extracellular matrix and opens blood-brain barrier in rat[J]. Neurosci Lett, 1993, 160(1): 117-9.
[10] Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(3): 195-201.
[11] Delgado P, Alvarez Sabin J, Santmarina EA, et al. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2006, 37(11): 2837-9.
[12] Stanimirovic DB, Friedman A. Pathophysiology of the neurovascular unit:disease cause or consequence[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(7): 1207-21.
[13] Greenwood J, Heasman SJ, Alvarez JI, et al. Review: leucocyte-endothelial cell crosstalk at the blood-brain barrier: a prerequisite for successful immune cell entry to the brain[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2011, 37(1): 24-39.
[14] Ronaldson PT, Davis TP. Blood-brain barrier integrity and glial support: mechanisms that can be targeted for novel therapeutic approaches in stroke[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(25): 3624-44.
[15] Kate MP, Choi V, Mouridsen K, et al. Blood pressure reduction does not result in perihematoma misery perfusion: a CT perfusion study [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 35(3): 591-3.
[16] Liu DZ, Ander BP, Xu H, et al. Blood-brain barrier breakdown and repair by Src after thrombin-induced injury[J]. Ann Neurol, 2010, 67(4): 526-33.
[17] Xi GH, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective[J]. J Neurochem, 2003, 84(1): 3-9.
[18] Yan J, Manaenko A, Chen S, et al. Role of SCH79797 in maintaining vascular integrity in rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2013, 44(5): 1410-7.
[19] Möller T, Weinstein JR, Hanisch UK. Activation of microglial cells by thrombin: past, present, and future[J]. Semin Thromb Hemost, 2006, 32(Suppl 1): 69-76.
[20] Davalos D, Ryu JK, Merlini M, et al. Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation[J]. Nat Commun, 2012, 3 (7): 1227-9.
[21] Yang S, Chen Y, Deng X, et al. Hemoglobin-induced nitric oxide

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201712.00486v1

synthase overexpression and nitric oxide production contribute to blood-brain barrier disruption in the rat[J]. J Mol Neurosci, 2013, 51 (2): 352-63.

[22] Guo F, Hua Y, Wang J, et al. Inhibition of carbonic anhydrase reduces brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2012, 3(1): 130-7.

[23] Xie Q, Gu Y, Hua Y, et al. Deferoxamine attenuates white matter injury in a Piglet intracerebral hemorrhage model[J]. Stroke, 2014, 45(1): 290-2.

[24] Loftspring MC, Johnson HL, Feng R, et al. Unconjugated bilirubin contributes to early inflammation and edema after intracerebral hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(4): 1133-42.

[25] 鲍旭辉, 黄峰平. 铁在脑出血后脑水肿形成中的机制研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(8): 507-10.

[26] Fraser PA. The role of free radical Generation in increasing cerebrovascular permeability[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(5): 967-77.

[27] Taylor RA, Sansing LH. Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. Clin Dev Immunol, 2013,8(11): 746068-70.

[28] Moxon EI, Schlichter LC. Neutrophil depletion reduces blood-brain barrier breakdown, axon injury, and inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2011, 70 (3): 218-35.

[29] Wang J, Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(5): 894-908.

[30] Fang H, Wang PF, Zhou Y, et al. Toll-like receptor 4 signaling in intracerebral hemorrhage-induced inflammation and injury [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10(8): 27-9.

[31] Hammond MD, Taylor RA, Mullen MT, et al. CCR2+ Ly6C(hi) inflammatory monocyte recruitment exacerbates acute disability following intracerebral hemorrhage [J]. J Neurosci, 2014, 34(11): 3901-9.

[32] Xue M, Del Bigio MR. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death [J]. Neurosci Lett, 2000, 283(3): 230-2.

[33] Peeling J, Yan HJ, Corbett D, et al. Effect of FK-506 on inflammation and behavioral outcome following intracerebral hemorrhage in rat[J]. Exp Neurol, 2001, 167(2): 341-7.

[34] Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, et al. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage[J]. Exp Neurol, 2013, 241(9): 45-55.

[35] Engelhardt B, Ransohoff RM. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers [J]. Trends Immunol, 2012, 33 (12): 579-89.

[36] Ma Q, Manaenko A, Khatibi NH, et al. Vascular adhesion protein-1 inhibition provides antiinflammatory protection after an intracerebral hemorrhagic stroke in mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(3): 881-93.

[37] Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury[J]. Stroke, 2011, 42(6): 1781-6.

[38] Rosell A, Vilalta A, Garcia-Berrocoso TA, et al. Brain perihematoma genomic profile following spontaneous human intracerebral hemorrhage[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16750-54.

[39] Hua Y, Wu J, Keep RF, et al. Tumor necrosis factor-alpha increases in the brain after intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation [J]. Neurosurgery, 2006, 58(3): 542-50.

[40] King MD, Alleyne CH, Dhandapani KM. TNF-alpha receptor antagonist, R-7050, improves neurological outcomes following intracerebral hemorrhage in mice[J]. Neurosci Lett, 2013, 542(10): 92-6.

[41] Yao Y, Tsirka SE. The CCL2-CCR2 system affects the progression and clearance of intracerebral hemorrhage[J]. Glia, 2012, 60(6): 908-18.

[42] Rosenberg GA, Mun BS, Wesley M, et al. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats[J]. Stroke, 1990, 21(5): 801-7.

[43] Xue M, Yong VW. Matrix metalloproteinases in intracerebral hemorrhage[J]. Neurol Res, 2008, 30(8): 775-82.

[44] Florczak RM, Grond GC, Montaner J, et al. Matrix metalloproteinases in human spontaneous intracerebral hemorrhage: an update[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(4): 249-62.

[45] Hartz AM, Bauer B, Soldner EL, et al. Amyloid-β contributes to blood-brain barrier leakage in transgenic human amyloid precursor protein mice and in humans with cerebral amyloid angiopathy[J]. Stroke, 2012, 43(2): 514-23.

[46] Liu J, Jin X, Liu KJ, et al. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage[J]. J Neurosci, 2012, 32(9): 3044-57.

[47] Li N, Liu YF, Ma L, et al. Association of molecular markers with perihematomal edema and clinical outcome in intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2013, 44(2, S): 658-63.

[48] Wells JE, Biernaskie J, Szymanska A, et al. -12 expression has a negative impact on sensorimotor function following intracerebral haemorrhage in mice[J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(1): 187-96.

[49] Tang J, Liu J, Zhou C, et al. Mmp-9 deficiency enhances collagenase-induced intracerebral hemorrhage and brain injury in mutant mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(10): 1133-45.